

Pierre Shephard: Epithelial-mesenchymal cellular co-operation keratinocyte-fibroblast interactions. 2001

Viele Vorgänge in der Embryonalentwicklung beruhen auf der Wechselwirkung von epithelialen mit mesenchymalen Zellen. Auch im adulten Organismus, insbesondere bei der Gewebewiederherstellung nach Verwundung, sind sie von grosser Bedeutung in der Erhaltung der Gewebemöostase.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Wechselwirkung zwischen Keratinozyten und Fibroblasten der humanen Haut zu charakterisieren. Hauptthema war hier die wechselseitige Beeinflussung des jeweiligen Phänotyps, der einerseits durch die Ausschüttung löslicher Mediatoren und andererseits durch die Expression der dazugehörigen Rezeptoren sowie durch aus dieser Wechselwirkung resultierende Signalkaskaden bestimmt wird.

Zunächst wurden Keratinozyten und Fibroblasten *in vitro* in einem Kokultursystem gehalten. Hier zeigte sich, dass durch Keratinozyten eine Differenzierung der Fibroblasten zu Myofibroblasten ausgelöst wird, erkennbar an der Aktivierung von für Glatte Muskelzellen typischen Genen, sowie an der Induktion von Genen für ECM-Proteine. Fibroblasten auf der anderen Seite führten zu reduziertem Bedarf an Wachstumsfaktoren in den kokultivierten Keratinozyten.

In einem zweiten Ansatz wurde die modulierende Wirkung von Fibroblasten auf Keratinozyten untersucht. *In vivo* in einem Wundheilungsmodell wurde die Bedeutung von BMPs, die als wesentliche Faktoren in der Embryonalentwicklung und epithelialen Induktionsprozessen beschrieben wurden, näher untersucht. Während nur geringe Expression von BMPs in unverletzter Haut nachgewiesen werden konnte, zeigte sich in der Wunde ein starker Anstieg in dermalen Fibroblasten, während die Epidermis keine Expression aufwies. Hingegen wurde in der Epidermis gleichzeitig die Expression des BMP-Rezeptortyps II sowie die subzelluläre Umverteilung nachgeschalteter Signalmoleküle beobachtet.

Diese Ergebnisse zeigen bisher nicht beschriebene Effekte auf, die sich aus der Interaktion epithelialer und mesenchymaler Zellen der Haut ergeben. Die diesen Effekten zugrunde liegenden molekularen Mechanismen könnten möglicherweise in der Zukunft wichtige Angriffspunkte für die gezielte Therapie von Wundheilungsstörungen darstellen.

Epithelial-mesenchymal interactions are essential to a variety of developmental processes. They remain of importance in adult life for maintenance of tissue homeostasis and are particularly activated in tissue repair. The aim of this study was to investigate the interactions between keratinocytes and fibroblasts from human skin, and their reciprocal influence on phenotypic characteristics, which depend on the production of soluble mediators from one cell type and recognition by corresponding receptors expressed by the other, and subsequent signalling events elicited by this interaction.

First, an *in vitro* co-culture system of keratinocytes and fibroblasts was employed which illustrated that keratinocytes induced the differentiated myofibroblastic phenotype in fibroblasts, characterised by smooth muscle gene expression and induction of ECM genes. Reciprocally, fibroblasts in this system provided a growth-supportive function for keratinocytes which displayed a reduced dependency on exogenous growth factors.

A second approach was taken to investigate possible interactions between fibroblasts keratinocytes *in vivo*. The role of BMPs, known as important mediators in embryonal development and epithelial induction, was studied. While only basal BMP expression was observed in normal skin, large induction of BMP expression by fibroblasts occurred during wound repair, concomitant with induction of receptor expression and relocation of signalling intermediates in keratinocytes.

These results document novel effects resulting from epithelial-mesenchymal interactions in skin. In the future, it may become feasible to selectively target the underlying molecular mechanisms in an attempt to treat wound healing disorders.